

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Epilepsi merupakan salah satu penyakit neurologi tertua, ditemukan pada semua umur dan dapat menyebabkan hendaya serta mortalitas. Diduga terdapat sekitar 50 juta orang dengan epilepsi di dunia. Populasi epilepsi aktif (penderita dengan bangkitan tidak terkontrol atau yang memerlukan pengobatan) di perkirakan antara 4 hingga 10 per 1000 penduduk per tahun, di negara berkembang diperkirakan 6 hingga 10 per 1000 penduduk. Berdasarkan hasil penelitian angka kejadian epilepsi dari kelompok studi epilepsi perhimpunan dokter spesialis saraf Indonesia pada 18 Rumah Sakit di 15 kota pada tahun 2013 selama 6 bulan, didapatkan 2288 pasien terdiri atas 487 kasus baru dan 1801 kasus lama. Rerata usia kasus baru adalah $25,06 \pm 16,9$ tahun, sedangkan usia pada kasus lama adalah $29,2 \pm 16,5$ tahun (Octaviana F dan Khosama H, 2014).

Masalah psikososial pada penyandang epilepsi dapat timbul akibat serangan/bangkitan epileptik, pemakaian OAE dan stigma masyarakat. Masalah psikososial menjadi sangat penting karena akan berdampak pada berkurangnya kualitas hidup penyandang terutama pada mereka yang mengalami kelainan atau gangguan neurologis. Penyandang epilepsi memiliki masalah psikososial yang lebih tinggi di bandingkan dengan populasi umum, seperti isolasi sosial, kurang percaya diri, kecemasan dan depresi. Rasa takut dan cemas pada penyandang epilepsi dapat timbul sebagai reaksi saat individu tersebut didiagnosa epilepsi, atau dapat juga sebagai bagian dari bangkitan epileptik, bahkan pada beberapa kasus merupakan akibat efek samping dari pengobatan epilepsi. Kecemasan dapat tidak timbul akibat psikologis/psiksosial, tetapi dapat juga timbul akibat langsung dari faktor neurobiologis dan akibat serangan itu sendiri. Terjadinya depresi dapat merupakan akibat proses intrinsik yang secara langsung berhubungan dengan perubahan-perubahan neurokimia dan neurofisiologis pada struktur limbik,

laterogenik akibat pemberian obat antiepilepsi atau proses reaktif akibat gangguan/kelainan kronis (Sinardja AM dan Hawari I, 2014).

Pemakaian obat antiepilepsi seperti barbiturat, vigabatrin, zonisamid, topiramat, tiagabin dan pregabalin memiliki efek negatif terhadap mood dan behaviour. Identifikasi terhadap faktor tersebut sangat penting bagi klinisi untuk menginformasikan kepada pasien dan keluarganya. Salah gejala yang bisa terjadi pada pemakain obat antiepilepsi jangka panjang adalah adanya ide untuk bunuh diri. Gejala depresi lain yang bisa timbul adalah kecemasan, perasaan gugup, emosi yang labil, agresife, murung. Penelitain lainnya melaporkan terdapatnya gejala kehilangan kesenangan atau ketertarikan, perasaan frustasi, kehilangan minat untuk menolong orang lain, iritabel, perasaan bersalah, menangis berlebihan, suka membantah dan keputusasaan. Manifestasi gejala penyerta lain dapat berupa penurunan berat badan atau berat badan berlebih, gangguan insomnia atau hipersomnia, perasaan kelelahan, perasaan tidak berharga, gangguan konsentrasi dan berpikir. Hal tersebut dapat berakibat buruk pada kualitas hidup dan berdampak buruk pada prognosis (Oh Young K *et al*, 2014).

Pemberian terapi obat antiepilepsi jangka penjang akan mengakibatkan, berbagai efek samping, yang meliputi gangguan metabolik, gangguan endokrin, behaviour dan permasalahan kognitif serta efek samping dari obat itu sendiri (Mintzer at al, 2010). Efek samping obat anti epilepsi (OAE) pada setiap individu berbeda-beda. Hal ini berhubungan dengan *genetic polymorphism factor*, usia, jenis kelamin, berat badan, adanya penyakit hepar, adanya penyakit ginjal, status gizi, merokok, dan kepatuhan penggunaan OAE. Oleh karena itu tidak mudah memprediksi efek samping dan efikasi OAE pada setiap individu (Saruwatari J *et al*, 2010).

Pasien epilepsi yang mendapatkan terapi obat antiepilepsi jangka panjang akan berdampak pada perubahan sintesis dan metabolisme kolesterol, yang akan berdampak pada resiko terjadinya aterosklerosis (Hamed *et al*, 2007). Risiko aterosklerosis yang tinggi dapat menyebabkan mortalitas dan morbiditas lebih

tinggi akibat penyakit serebrovaskular atau aterosklerosis terkait jantung pada pasien epilepsi yang menerima OAE jangka panjang (Chuang YC *et al*, 2012). Golongan OAE lama seperti carbamazepine, phenytoin dan phenobarbital dapat memicu timbulnya kejadian aterosklerosis. Hal ini disebabkan obat golongan tersebut dapat menginduksi enzim sitokrom P450 (CYP) di hati yang akan terlibat dalam sintesis dan metabolisme kolesterol. Hal ini dikaitkan dengan peningkatan angka terjadinya aterosklerosis, yang ditandai dengan peningkatan marker sebagai pertanda resiko vaskular yang meliputi : homocysteine, folate, lipoprotein (a), C-reactive protein, apolipoprotein B (apoB) dan apolipoprotein A1 (apoA1) (Chuang YC *et al*, 2012).

Apolipoprotein (Apo) merupakan komponen protein dari lipoprotein plasma. Apo B merupakan komponen apolipoprotein mayor pada kilomikron, *Very Low Density Lipoprotein* (VLDL), *Intermediate Density Lipoprotein* (IDL) dan *Low Density Lipoprotein* (LDL). (Li *et al.*, 2009). Apolipoprotein B₁₀₀ (apo B) merupakan komponen protein utama yang terdapat pada *very low-density lipoproteins* (VLDL), *intermediate-density lipoproteins* (IDL), *low-density lipoproteins* (LDL) dan sd-LDL, dengan satu molekul apo B di setiap partikelnya. Kadar apo B menggambarkan jumlah total partikel yang aterogenik, terutama jumlah partikel LDL dan sd LDL dalam plasma. Peran apo B sangat penting dalam aterosklerosis karena dapat berikatan dengan reseptor LDL di endotel, mengakibatkan LDL tertahan didalam dinding pembuluh darah. *Low density lipoproteins* kemudian akan teroksidasi menjadi *oxidized* LDL (ox-LDL) yang pada akhirnya akan memicu terjadinya aterosklerosis (Walldius dan Jungner, 2006). Pada proses pembentukan aterosklerosis akan terjadi aktivitas endothelium menyebabkan peningkatan kadar C-reactive protein (CRP) , peningkatan faktor proinflamasi seperti sitokin, TNF- α , interleukin(IL-6) dan disertai dengan kondisi abnormal HPA axis, perubahan homeostasis simpatik dan parasimpatis sistem saraf (Adriana *et al*, 2013). Peningkatan aktivitas mediator inflamasi yang ditandai dengan pelepasan sitokin inflamasi akan mengakibatkan peningkatan metabolisme serotonin dan akan berdampak pada penurunan jumlah neurotransmitter dengan di

tandai adanya hiperaktivitas hypothalamic pituitary adrenal (Philippe Leff *et al*, 2016).

Pemakaian obat antiepilepsi golongan lama, akan menginduksi CYP secara kuat, yang mengakibatkan peningkatan homocysteine, yang disebabkan karena penurunan kofaktor yang digunakan untuk metabolisme homocysteine, seperti asam folat dan vitamin B12 (Dong *et al*, 2013). Peningkatan kadar homocysteine akan berhubungan dengan resiko terjadinya penyakit cerebrovaskuler dan gangguan monoamine neurotransmitter dan depresi (Papakostas *et al*, 2004). Peningkatan homocysteine secara langsung akan berdampak toksik neuron dan terjadi apoptosis (Tiemeier H *et al*, 2002). Mekanisme aktivitas homocysteine terhadap CNS dan kondisi depresi belum jelas, tapi diketahui bahwa homocysteic acid dan cysteine sulphinic acid (metabolisme homocysteine) akan berdampak pada excitotoxic pada N- methyl-D-aspartate reseptor di CNS dan perubahan ini akan menimbulkan kondisi depresi (Mo Ebessun *et al*, 2012).

Laporan studi populasi menunjukkan bahwa kadar serum HDL-C dan apo A rendah, sedangkan kadar serum LDL-C dan apo B (aterogenik lipoprotein) lebih tinggi pada penderita depresi. Dari penelitian ini didapatkan hubungan terbalik keparahan depresi dengan peningkatan kadar serum apo B dan penurunan kadar serum apo A. Studi lainnya melaporkan bahwa adanya hubungan antara depresi dan faktor resiko CHD seperti serum apolipoprotein. Beberapa hipotesis biologi yang dapat menerangkan dari kondisi tersebut. Hipotesis pertama, depresi yang terkait dengan faktor genetik dapat berkontribusi pada perubahan kadar lipid serum. Hipotesis kedua, bahwa peningkatan profil lipid akan berdampak pada gangguan metabolisme, sehingga terjadi kondisi hipoksia cerebral segmental dan akan berdampak terjadinya kondisi depresi. Selain itu juga peningkatan profil lipid akan mengakibatkan kerusakan pada sistem serotonergik, yang akan mengakibatkan terjadinya depresi (Terao *et al*, 2000).

Berdasarkan dari asumsi di atas penulis ingin mengetahui pengaruh kadar apolipoprotein B dan klinis depresi pada penderita epilepsi yang mendapatkan

terapi OAE di RSUD Dr. Moewardi Surakarta, karena sampai saat ini belum ada penelitian mengenai hal tersebut di RSUD Dr. Moewardi Surakarta.

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang diatas, maka rumusan masalah yang diajukan dalam penelitian adalah :

1. Apakah ada hubungan kadar apolipoprotein B dengan kondisi depresi pada penderita epilepsi yang mendapatkan terapi obat anti epilepsi (OAE) di RSUD Dr. Moewardi Surakarta ?
2. Apakah ada hubungan kadar C-reactive protein (CRP) dengan kondisi depresi pada penderita epilepsi yang mendapatkan terapi obat anti epilepsi (OAE) di RSUD Dr. Moewardi Surakarta ?
3. Adakah pengaruh bersama antara kadar apolipoprotein B dan C- reactive protein (CRP) dengan kondisi depresi pada penderita epilepsi yang mendapatkan terapi obat anti epilepsi (OAE) di RSUD Dr. Moewardi Surakarta ?

C. Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Mengetahui ada hubungan kadar apolipoprotein B dan C-reactive protein (CRP) terhadap klinis depresi pada penderita epilepsi yang mendapatkan terapi obat anti epilepsi (OAE) di RSUD Dr. Moewardi Surakarta.

2. Tujuan Khusus

- a. Menganalisis nilai kadar apolipoprotein B pada kondisi depresi penderita epilepsi yang mendapatkan terapi obat anti epilepsi (OAE) di RSUD Dr. Moewardi Surakarta.
- b. Menganalisis nilai kadar C-reactive protein (CRP) pada kondisi depresi penderita epilepsi yang mendapatkan terapi obat anti epilepsi (OAE) di RSUD Dr. Moewardi Surakarta.

D. Manfaat Penelitian

1. Manfaat bidang akademis

Hasil penelitian ini di harapkan dapat bermanfaat bagi :

- a. Semua yang berkecimpung di bidang kedokteran pada umumnya dan di bidang ilmu saraf pada khususnya baik yang sudah lulus ataupun yang sedang menepuh pendidikan, untuk lebih proaktif dalam melihat kondisi klinis penderita yang sedang mendapatkan terapi OAE.
- b. Agar dapat mengetahui pengaruh kadar apolipoprotein B dan klinis depresi pada penderita epilepsi yang mendapatkan terapi obat anti epilepsi (OAE).

2. Manfaat di bidang pelayanan

Hasil penelitian ini di harapkan dapat bermanfaat bagi :

- a. Agar dapat mengetahui pengaruh kadar apolipoprotein B dan klinis depresi pada penderita epilepsi yang mendapatkan terapi obat anti epilepsi (OAE).
- b. Agar dapat bermanfaat dalam deteksi dini diagnosa gangguan depresi dan menentukan terapi yang lebih tepat dan efektif.

3. Manfaat di bidang kedokteran keluarga dan caregiver

Hasil penelitian ini dapat bermanfaat bagi :

- a. Dokter dan caregiver agar mengetahui pengaruh kadar apolipoprotein B dan klinis depresi pada penderita epilepsi yang mendapatkan terapi obat anti epilepsi (OAE).
- b. Untuk diagnosa dini gangguan depresi sehingga dapat menentukan terapi yang tepat dan efektif.
- c. Agar terjalin kerjasama yang baik dan selaras antara dokter dan caregiver untuk mencegah perburukan kondisi penderita epilepsi dan meningkatkan kualitas hidup penderita epilepsi.